

ESSENTIELLE HYPERLIPÄMIE
UND IDIOPATHISCHE FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE
UND IHRE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE PROBLEMATIK
AN EIGENEN KRANKHEITSBILDERN DARGESTELLT

Dieter Hoffmann

1967

AUS DER INNEREN ABTEILUNG DES
ST. ELISABETHKRANKENHAUSES RAVENSBURG

Leiter: Privatdozent Dr. med. H. Huber

ESSENTIELLE HYPERLIPÄMIE
UND IDIOPATHISCHE FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE
UND IHRE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE PROBLEMATIK
AN EIGENEN KRANKHEITSBILDERN DARGESTELLT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Dieter Hoffmann

aus Breslau

Mainz 1967

Dekan: Professor Dr. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. med. H. Huber
Korreferent: Professor Dr. Duesberg



Der essentiellen Hyperlipämie und der idiopathischen familiären Hypercholesterinämie ist eine Hyperlipoidämie gemeinsam, wobei es sich bei der essentiellen Hyperlipämie in erster Linie um eine Vermehrung der Neutralfette im Serum (Hyperlipämie) handelt, während bei der essentiellen Hypercholesterinämie die pathologische Vermehrung des Cholesterins und der Lipoid-Phosphatide im Serum (Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie) im Vordergrund steht.

Die Pathogenese ist bei beiden Syndromen noch unklar, wahrscheinlich handelt es sich um Enzymopathien. Sie äußern sich im Sinne einer Plasma-Lipoidose, d.h. einer Störung des Fettstoffwechsels und einer dadurch bedingten Ablagerung der jeweiligen pathologisch im Serum vermehrten Fettanteile in verschiedenen, bevorzugt den reticuloendothelialen Geweben. Ursächlich können dabei alle Faktoren in Betracht kommen, die mit dem Lipoid-Stoffwechsel zusammenhängen.

In neuerer Zeit wird pathogenetisch noch eine Störung des Stoffwechsels der Proteinanteile erwogen (53), an die zum Teil sowohl die Neutralfette als auch die Lipide gebunden werden. Dies würde bedeuten, daß die anscheinenden Störungen im Stoffwechsel der Serumfette auf eine primäre Eiweißstoffwechselstörung zurückzuführen wären.

In diese primären Fettstoffwechselstörungen sind auch die hereditären Organlipoidosen einzureihen (Gaucher'sche-, Niemann-Pick'sche Krankheit, sowie die amaurotische Idiotie und die Hand-Schüller-Christian'sche Krankheit). Bei ihnen handelt es sich aber im Gegensatz zu den hyperlipoidämischen Lipoidosen, den Hyperlipämien und Hypercholesterinämien, um intracelluläre Fettstoffwechselstörungen, die als normolipoidämische Lipoidosen in Erscheinung treten, bei denen die jeweilig vermehrten Lipide nur in einzelnen Geweben, im Serum aber nicht vermehrt sind.

Gemeinsam ist aber allen Lipoidosen die Speicherung einer Fettsubstanz, so daß sie auch als Thesaurismosen bezeichnet werden können.

Bezeichnend für die beiden Krankheitsbilder, die hier interessieren, ist ihr gehäuftes familiäres Auftreten (1, 11, 20, 24, 27, 33, 39, 46, 52, u.a.), was eine genetisch bedingte Störung vermuten läßt, die sich nur auf den Bereich des Glycerinlipidstoffwechsels bei der essentiellen Hyperlipämie und bei der essentiellen Hypercholesterinämie auf den des Cholesterins bezieht. Dies würde dann die jeweilige Vermehrung von im ersten Fall den Neutralfetten und im zweiten Fall von Cholesterin bzw. Lipoid-Phosphatiden nach sich ziehen. Wie bereits oben erwähnt, könnte aber auch primär eine Störung im Stoffwechsel eines Transportproteins bei beiden Krankheitsbildern zu Grunde liegen. Überwiegend dürfte es sich bei beiden Krankheiten um hereditäre

Stoffwechselerkrankungen handeln, für die aber nach den bisher hierüber vorliegenden Ergebnissen ein unterschiedlicher Erbgang anzunehmen ist.

Für die xanthomatöse Hypercholesterinämie wird von den meisten Autoren eine inkomplette dominante Vererbung angenommen (49). Es soll die Hypercholesterinämie, wenn sie allein und ohne gleichzeitige Xanthomatose vorliegt, dominant und heterozygot, das Vollbild homozygot übertragen werden.

Die essentielle Hyperlipämie tritt im Vergleich zur essentiellen Hypercholesterinämie bedeutend seltener familiär gehäuft auf, und auch innerhalb der Fälle mit essentieller Hyperlipämie überwiegen diejenigen ohne familiäre Belastung. Ein bestimmter Erbmodus ist bisher nicht erwiesen. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß sowohl eine dominante als auch eine rezessive Vererbung möglich sein könnte (22).

Die essentielle Hyperlipämie wurde von BÜRGER und GRÜTZ 1932 als hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut erstmals bei einem 12-jährigen Jungen beschrieben (6). HOLT, AYLWARD und TIMBRES (20) berichteten zum ersten Mal von einem familiärem Auftreten der Krankheit und bezeichneten sie als idiopathische familiäre Hyperlipämie. THANNHAUSER (45) unterschied das Krankheitsbild noch in eine kindliche und eine Erwachsenenform und bezeichnete erstere als "Idiopathisch familiäre Hyperlipämie beim Kind mit Hepatosplenomegalie und sekundären Xanthomen", letztere als "Idiopathische familiäre Hyperlipämie im Erwachsenenalter mit und ohne sekundäre Xanthome", gelegentlich begleitet von Glycosurie und Hepatosplenomegalie.

Eine so strenge Trennung nach den Altersstufen wird heute nicht mehr vorgenommen, da man für die unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik weniger das pathogenetische Prinzip verantwortlich macht als vielmehr eine Differenz in der Häufigkeit der vorkommenden Symptome und in graduellen Unterschieden. So werden häufig im Erwachsenenalter sogenannte "Formes frustes" als Zufallsbefunde entdeckt, die evtl. bereits im Kindesalter bestanden haben können, ohne daß sie auffällige Symptome hervorgerufen hätten und so der frühen Aufdeckung entgingen. Es kann aber auch eine sporadische Erkrankung angenommen werden, die sich zu irgend einem Zeitpunkt einstellen kann. Diese letztgenannte Aussage gilt ebenso für die essentielle Hypercholesterinämie.

Ätiologisch trennte THANNHAUSER (46) die essentielle Hyperlipämie in eine Retentions- und eine Transporthyperlipämie. Als Retentionshyperlipämie bezeichnet man die Störung der Fettabgabe vom Serum an die Organe und die Depots. Als Grund für dieses lange Verweilen nahm er eine Störung der Fettpassage zwischen Kapillaren und Zellen an. Die physiologische Form hierzu ist die alimentäre exogene Hyperlipämie,

wie sie nach jeder reichlichen Fettzufuhr auch beim Gesunden gefunden wird. Als pathologische Formen gehören hierzu die idiopathische familiäre Hyperlipämie, die sporadische, ohne genetische Grundlage entstehende Hyperlipämie und Hypercholesterinämie bei Hypothyreose.

Die häufigere Transporthyperlipämie wird bei vermehrter Fettverbrennung gefunden. So vornehmlich bei Störungen des Kohlenhydrat- oder Eiweißstoffwechsels, bei schlecht eingestelltem Diabetes, Phlorrhizin-Diabetes und Glykogenspeicherkrankheit, außerdem bei absolutem Hunger als zentralausgelöste Transporthyperlipämie und bei anderen Krankheiten mit Störungen in der Nahrungsaufnahme, sofern noch Fettdepots vorhanden sind.

Bei der Fettleber liegt eine relative Insuffizienz des Hauptorgans der Fettverbrennung vor. Bei der Lipoidnephrose ist neben der Erhöhung des Serumlipidspiegels noch eine starke Verminderung der Serumalbumine anzutreffen.

Ursächlich wurden bei der essentiellen Hyperlipämie im Einzelnen für die Vermehrung der Neutralfette folgende Störungen verantwortlich gemacht:

Bei der Transporthyperlipämie eine vermehrte Retention der bei normaler Fettmobilisation anfallenden Fettsubstanzen, eine beeinflussende Wirkung durch den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel oder die Kombination von verminderter Fettverwertung und vermehrter Fettmobilisation und endlich ein lipostatischer Mechanismus (23), der ursächlich eine Dysregulation im Sinne einer Neutralfettvermehrung bewirken könnte.

Die Retentionshyperlipämie wird von HAVEL (16) auf eine mangelhafte Bildung von Klärfaktor bzw. eine zu geringe Lipoproteinlipase-Aktivität zurückgeführt. Es braucht kein Mangel an Heparin zu bestehen, da ein Defekt der Proteinkomponente des Klärfaktors anzunehmen ist. Das unterschiedliche Verhalten der essentiellen Hyperlipämie bei verschiedenen Patienten auf eine Heparintherapie führte zu der Annahme (39), daß ihr differente Krankheitsbilder zu Grunde liegen.

Weitere Synonyma: Essentielle Hyperlipämie, familiäre xanthomatose, idiopathische Hyperlipämie mit sekundär eruptiven Xanthomen.

Bevor auf die für jedes der beiden Krankheitsbilder spezifischen Serumlipoidveränderung eingegangen wird, sei hier kurz auf die normalen Serumfettverhältnisse hingewiesen.

Bestimmungsmethoden: Der Entnahme des zu untersuchenden Blutes muß eine 12-24 stündige fettarme Ernährung vorausgehen. Die Analysen der Blutlipide werden also jeweils am Nüchternserum vorgenommen. Die Lipide werden mit heißem Alkohol-Äthergemisch (3:1 nach BLOOR) im Verhältnis Serum:Alkohol-Äther = 1:20 extrahiert. Aus diesem Extrakt werden jeweils bestimmt:

1. Gesamt-Cholesterin und freies Cholesterin nach SCHÖNHEIMER und SPERRY (40) Cholesterinester als Differenz.

2. Lipoid-Phosphor nach FISKE und SUBBAROW (12).
Die Phosphatide werden daraus berechnet nach $(L-P. \times 25)$.
3. Veresterte Fettsäuren in der Modifikation nach EGGSTEIN (10).
4. Die Neutralfette berechnen sich aus der Differenz: Gesamtveresterte Fettsäuren $-(\text{phosphatid-} + \text{cholesteringebundene Fettsäuren})$.
5. Gesamtfette = Gesamtveresterte Fettsäuren plus Gesamtcholesterin plus $(\text{Lipid-P.} \times 5,96)$.

Normale Nüchternfettwerte bei klarem und durchsichtigem Serum:

1. Gesamtlipide	600 - 1000	mg %
2. Gesamt-Cholesterin:	160 - 230	mg %
3. Freies Cholesterin:	- 76	mg %
4. Ester-Cholesterin:	- 154	mg %
Ester-Cholesterin%-Verhältnis:	68 - 75	%
5. Lipoid-Phosphor-gesamt:	8,0 - 11,0	mg %
6. Phosphatide-gesamt:	150 - 250	mg %
7. Fettsäuren-gesamtveresterte:	250 - 380	mg %
8. Neutralfett:	- 200	mg %

Diese mittleren Normalwerte der Serum-Gesamtlipide steigen mit zunehmenden Alter an.

So gelten unter dem 40. Lebensjahr 500 - 900 mg %
bei einem Alter von über 40 Jahren Werte von 500 - 1100 mg %
als normal.

Weiter wurde noch eine Geschlechtsabhängigkeit festgestellt.

Essentielle Hyperlipämie und ihre Serumveränderungen:

Bezeichnend ist die endogene essentielle Lipämie, d.h. eine Hyperlipämie, die auch nach mindestens 12 stündiger fettfreier Ernährung noch nachweisbar ist. Dabei ist das Serum auch nach mehrmaligen Untersuchungen milchig trüb und zeigt eine extreme Erhöhung der Neutralfettwerte, der Chylomikronen und gleichzeitig eine geringgradige Vermehrung von Serumcholesterin und Serumphosphatiden (47). Außerdem wurde auf eine Vermehrung von triglyceridreichen α_2 -Lipoproteiden hingewiesen.

Fast alle Plasmalipide liegen als Fetteiweißverbindungen, als Lipoproteide vor, wodurch sie erst wasserlöslich und transportfähig

werden. Für die einzelnen Proteinfractionen wurden folgende Normalwerte angegeben, mit denen vom Gesamtfett:

- 25 - 30 % an α -Globulin,
- 50 - 60 % an β -Globulin gebunden sind.
- 10 - 20 % sind Chylomikronen, von denen die größeren (größer als $0,5 \mu$) elektrophoretisch mit der α 2-Globulinfraktion, die kleineren (kleiner als $0,5 \mu$) mit der β -Globulinfraktion wandern.

Nach ALBRINK, MAN und PETERS (3) soll das Auftreten einer makroskopisch sichtbaren Trübung von einer Vermehrung der Neutralfette abhängig sein, und bei einer Grenzkonzentration von 20 m Äq/l sichtbar werden. Die Neutralfette können bis um das Zehnfache der Norm gesteigert sein, sollen aber mindestens den fünffachen Wert der Gesamtcholesterine im Serum betragen (53). Weiterhin ergab sich eine stärkere Vermehrung der gesättigten Fettsäuren im Verhältnis zu den ungesättigten.

Bei Untersuchungen mit der präparativen Elektrophorese (8) wurde außer einer absoluten Vermehrung der Gesamtlipoide im Serum eine für die essentielle Hyperlipämie offensichtlich typische Veränderung der Relation der Lipoid- und Lipoproteidfraktionen gefunden. Es herrscht eine starke absolute Erhöhung der Lipoide vor, die zusammen mit den Chylomikronen im β -Lipoproteidbereich wandern (37). Auch die Lipoide im α -1-Lipoproteidbereich sind im Vergleich zum Gesunden verändert, indem sie eine deutliche Senkung zeigen. Die α -2-Lipoproteidfraktion, ist bei der essentiellen Hyperlipämie erhöht.

Dem entsprechen auch die Befunde, die man bei der Ultrazentrifugierung fand. Die Lipoproteidfraktionen höherer Flotationsrate waren vermehrt, während die niederere Rate eher eine Senkung aufwies. Besonders Sf 20-100 ist stark erhöht, Sf 0-12 dagegen erniedrigt. Der dazwischen liegende Teil, Sf 12-20, zeigt kaum Veränderungen. HOLLISTER und KANTNER (19) fanden eine Vermehrung der Lipoproteide niederer Dichte.

Die vermehrt auftretenden Chylomikronen lassen sich im Dunkelfeld darstellen und quantitativ bestimmen (21). Die normalerweise nach reichlicher Fettzufuhr auftretenden Chylomikronen bestehen in erster Linie aus Neutralfetten und geringeren Anteilen von Cholesterin und Phosphatiden und werden außen von einer hydrophoben Eiweißhülle umgeben. Bei der essentiellen Hyperlipämie weisen sie jedoch mehr Cholesterin und Phosphatide auf, zeigen aber eine Verringerung der Neutralfette (17). Sekundär zur Hyperlipämie stellt sich noch eine Erhöhung der Cholesterin- und Phosphatidwerte ein, die evtl. auf das Nachströmen aus dem Gewebe zurückzuführen sein soll (3). Das Verhältnis von freiem zu veresterten Cholesterin ist nicht verändert (27). Bei den Phospholipiden soll nur das Lecithin vermehrt sein, Kephalin

soll ganz fehlen, während die Sphingomyelinwerte niedrig bis normal sein sollen (7, 46).

Die Blutgerinnungszeit ist bei essentieller Hyperlipämie im Nüchternzustand so verkürzt wie bei gesunden Personen nach fettreicher Mahlzeit (44). Diese Gerinnungsbeschleunigung ist nach neueren Untersuchungsergebnissen auf die Chylomikronen zurückzuführen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist auf Grund einer Geldrollenbildung der Erythrozyten meist erhöht (26).

Im Urin zeigen sich keine spezifischen Befunde. Verschiedentlich wurde vermehrte Cholesterinausscheidung beobachtet (41). BREHMER und LÜBBERS (5) sahen einen Fall mit einer extrem hohen Fettausscheidung im Urin. Trotzdem dürften dies nur seltene Ereignisse sein.

Außer diesen Veränderungen im Serum finden sich beim Vollbild der essentiellen Hyperlipämie folgende

klinische Symptome:

Hepatosplenomegalie, die bei Kindern immer, bei Erwachsenen nur in einem geringen Prozentsatz auftritt. Sie wird im Vollbild der Erkrankung von akut auftretenden, heftigsten Oberbauchkoliken begleitet, die wegen der Ähnlichkeit mit einem "akuten Abdomen" schon zur Laparatomie geführt haben (27). Für das Zustandekommen dieser Oberbauchkrisen werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht:

Eine plötzliche Fettanhäufung in diesen Organen, wodurch es zu einem Kapselspannungsschmerz kommen könnte. Dabei zeigen Leber und Milz während des Kolikanfalles eine starke Größenzunahme, während der Neutralfettspiegel parallel dazu deutlich absinkt (20). Bei diesem von HOLT, AYLWARD und TIMBRES beobachteten Fall setzten die Schmerzen im Oberbauch jedesmal dann ein, wenn die Gesamtlipide im Serum eine kritische Höhe von 8 g% erreichten.

Auf der Höhe der abdominalen Krise können sich Temperaturerhöhungen sowie eine beträchtliche Leukozytose im Blut einstellen. Der Bauch ist stark gebläht und zeigt die typischen Symptome peritonealer Reizung.

AHRENS (2) machte bei einer Operation die Beobachtung, daß der Ductus Thoracicus temporär verschlossen war und nachfolgend eine chylöse Infiltration in den Retroperitonealraum und chylöse Exsudation in die freie Bauchhöhle stattgefunden hat, was er ebenfalls für die Schmerzen verantwortlich machte.

Weiter werden bei derart erkrankten Erwachsenen häufig pankreatitis- bzw. pankreatitisähnliche Beschwerden festgestellt, die im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung gehäuft auftreten. KLATSKIN, GORDON (24) und PULSEN (34) sind der Ansicht, daß die Schmerzen durch eine Pankreatitis bedingt seien, wobei sie die Pankreatitis für eine Folge und nicht für die Ursache der essentiellen Hyperlipämie hal-

ten, wie von THANNHAUSER (51) angenommen wurde. Daß es sich dabei oft um eine chronische Pankreatitis, die durch akute Schübe unterbrochen wird, handelt, konnte durch die Befunde von erhöhter Diastase, passagerer Hyperlipämie und manchmal auftretender mäßiger Glukosurie untermauert werden. Im Knochenmark und allen reticuloendothelreichen Organen findet man vermehrt Schaumzellen. Die Leberfunktionsproben sowie das Blutbild zeigen keine Veränderungen.

Hautxanthome sind ein häufiges Symptom und dienen ebenfalls als charakteristisches Merkmal für die essentielle Hyperlipämie und alle mit Neutralfettvermehrung einhergehenden Erkrankungen. Es handelt sich dabei um eruptive Xanthome, deren Auftreten allein von der Neutralfettvermehrung abhängt. Eine allgemein gültige Grenzkonzentration kann man nicht angeben. Bei Neutralfettwerten unter 1500 mg % treten sie nie auf (53), so daß noch eine individuelle Disposition (36) angenommen werden muß. Sie breiten sich sehr rasch als einzelne oder in Gruppen stehende gelbe bis rotgelbe Knötchen aus und sind von einem entzündlichen roten Hof umgeben. Bei längerem Bestehen blaßt der rote Hof ab. Mit dem Absinken der Neutralfettwerte verschwinden die eruptiven Xanthome und es verbleiben nur bräunlich pigmentierte Stellen.

Prädilektionsstellen sind die Extensorenseiten der Extremitäten, besonders Knie und Ellbogen, Gesäß, Rücken und Handinnenflächen. Von den Schleimhäuten werden bevorzugt Lippen und Gaumen befallen. Xanthelasma an den Augenlidern sollen nicht vorkommen (26), während sie von anderen Autoren mehrmals gefunden wurden (38). Das Auftreten von tuberösen oder planen Xanthomen und von Sehnenxanthomen bei der essentiellen Hyperlipämie ist noch sehr umstritten und dürfte an unterschiedlichen Zuordnungen unklarer Fälle liegen.

Histologisch bestehen die eruptiven Xanthome aus spindelförmigen Zellen, die in streifenartiger Anordnung in einer kollagenartigen Grundsubstanz liegen. Schaumzellen treten nur ganz vereinzelt auf. Die entzündlichen Randgebiete um die Eruptionen weisen extracelluläre Fettablagerungen in den perivascularären Gewebsspalten auf.

Ophthalmologisch wird oft bei hochgradiger Lipämie ein Fundus hyperlipemicus gefunden (27, 25). HOLT und Mitarbeiter (20) beobachteten bei einem Fall auch für die Lipämie am Augenhintergrund eine kritische Grenze der Serumlipoide von 3 g %. Der Augenhintergrund ist dabei cremefarben. Sowohl die Arterien als auch die Venen des Augenhintergrundes zeigen eine weißliche Verfärbung und wirken abgeflacht.

Therapie: Mit der Vermehrung der Neutralfette im Plasma kann es besonders bei Erwachsenen zu Hyperglykämie und Glucosurie kommen (46). Zur Unterscheidung dieser Hyperglykämie bei essentieller

ler Hyperlipämie gegenüber der Hyperglykämie und Hyperlipämie bei Diabetes mellitus eignen sich die Befunde, die durch die Therapie zu beobachten sind. Auf Insulinbehandlung spricht nur die diabetesbedingte, nicht aber die bei essentieller Hyperlipämie auftretende Hyperglykämie an. Umgekehrt sinkt bei essentieller Hyperlipämie durch fettarme Kost gleichzeitig mit den Neutralfetten auch der Blutzuckerspiegel. Damit ist schon auf eine therapeutische Maßnahme hingewiesen, die oft selbst ohne sonstige Therapeutica mit Erfolg angewandt wird.

Diese rein symptomatische Therapie in Form fettarmer Ernährung (6, 14, 35, 46, 51) führt bei der essentiellen Hyperlipämie zuerst zu einer Normalisierung der Cholesterin- und Phosphatidwerte, die mit den Neutralfettwerten parallel abfallen, weil deren Erhöhung im Vergleich zu den Neutralfetten geringer ist. Sie muß aber zeitlebens durchgeführt werden. Durch die Verminderung der Serumlipide werden alle Symptome günstig beeinflusst, also Hautxanthome, Hepatosplenomegalie und Oberbauchkoliken.

Heparin zeigt bei vielen Fällen von essentieller Hyperlipämie ebenfalls eine günstige Beeinflussung (19, 28, 39), wobei es zur Senkung der Neutralfettwerte und einer Verminderung der Serumtrübung kommt. Auch die Cholesterin- und Phospholipoidwerte sinken zur Norm ab. Diese Heparin- bzw. Heparinoidtherapie muß möglichst über lange Zeit durchgeführt werden.

Die Behandlung mit lipotropen Faktoren, wie Lipocaic, Lecithin, Cholin, Methionin, sowie die Hormonbehandlungsversuche mit Thyroxin und Insulin haben nicht zu den erhofften Erfolgen geführt oder sind wegen der notwendigen hohen Dosierung und den damit verbundenen Nebenerscheinungen nicht indiziert.

Während das Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie sich häufig, besonders im Erwachsenenalter, als ausgesprochen symptomarm äußert, manifestiert sich im Gegensatz dazu das Krankheitsbild der familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose oft schon sehr frühzeitig und zeigt auf Grund der verschieden lokalisierten xanthomatösen Veränderungen ein ausgeprägteres Symptomenbild.

Die essentielle familiäre Hypercholesterinämie wurde von THANNHAUSER und MAGENDANTZ (1938) beschrieben (45).

Synonym: Familiäre idiopathische hypercholesterinämische Xanthomatose; Familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie.

Diese Krankheit tritt familiär auf. Bereits FASOLD (11) (1932) nahm einen dominanten Erbgang für die hypercholesterinämischen Xanthomatosen an. Die Dominanz der hypercholesterinämischen Serum-

veränderungen wird heute als gesichert angesehen, wobei nach den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen eine inkomplette Dominanz vorliegen dürfte (49).

Das pathogenetische Prinzip, welches zu der Vermehrung des Cholesterins und der Phosphatide im Serum führt, ist auch hier noch nicht geklärt.

Erwogen wurden: Ein verlangsamter Cholesterinabbau, eine verminderte Ausscheidung durch die Leber und eine pathologisch vermehrte Cholesterinresorption. Für sehr wahrscheinlich wird auch eine vermehrte Cholesterinsynthese angesehen (15). Es wurde festgestellt, daß der Serumcholesterinspiegel durch eine cholesterinfreie Kost nicht zu beeinflussen ist (51). Für eine Eigenregulation des Cholesterins (endogen-exogen) spricht auch das Ergebnis, das bei Tierversuchen gefunden wurde. Dabei wurde festgestellt, daß die Cholesterinsynthese in der Leber, aus Essigsäurebruchstücken und unter Mitwirkung von Koenzym A vermindert ist, wenn geringe Mengen Cholesterin exogen zugeführt werden. Dieser Regulationsmechanismus könnte bei der essentiellen Hypercholesterinämie gestört sein.

Eine andere Deutung wird auf Grund des meist zu findenden gleichsinnigen Verhaltens von Cholesterin und Phosphatiden versucht (53). Cholesterin, seine Ester und die Phosphatide stehen in einem ziemlich konstanten Gleichgewicht zueinander, was allein als ein Löslichkeitsphänomen angesehen wird. Es könnte demnach sowohl die erste, als ebenso gut auch die zweite Substanz die primär vermehrte sein, der die Vermehrung der anderen zwangsläufig folgen müßte.

Serumveränderungen: Ist bei der Hyperlipämie das führende Symptom die Neutralfettvermehrung, so liegt bei der essentiellen Hypercholesterinämie in erster Linie eine Vermehrung des Gesamtcholesterins und der Gesamtphosphatide im Plasma vor. Die Plasmacholesterinwerte bewegen sich dabei von über 250 mg % bis zu 800 mg % und mehr, wobei die Gesamtfette im Vergleich zur essentiellen familiären Hyperlipämie weit niedriger liegen. Das Plasma ist in der Regel klar. Allerdings kann, wenn auch die Neutralfette, hier jedoch nur meist mäßigen Grades, erhöht sind, eine Trübung des Serums vorliegen. Sie erreicht aber nie den Grad, der bei der essentiellen Hyperlipämie gefunden wird.

THANNHAUSER (46) hob besonders die Erhöhung des Cholesterins hervor, wohingegen heute der Vermehrung der Serumphosphatide vereinzelt mehr Bedeutung beigemessen wird (51). Von den Phosphatiden ist wie bei der essentiellen Hyperlipämie nur eine Vermehrung des Lecithins festzustellen, während Kephalin und Sphingomyelin unverändert bleiben. Das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin wird

meist in normalen Werten gefunden (46), jedoch konnten auch schon höhere Zunahmeraten beim freien Cholesterin festgestellt werden (13).

Im Elektrophoresediagramm nach TISELIUS findet sich eine starke Zunahme der β 1-Lipoproteide (26), während bei essentieller Hyperlipämie auch eine Erhöhung von alpha 2 vorliegt, die alpha 1-Lipoproteide sind bei beiden Krankheitsbildern kaum verändert.

Die Fraktionen der Glycoproteide zeigen danach sowohl bei essentieller Hyperlipämie als auch bei essentieller Hypercholesterinämie dieselben geringfügigen Veränderungen. Die alpha 1- und alpha 2-Glycoproteide zeigten sich unverändert, während die β -Glycoproteide leicht erhöht waren (39).

Bei der Ultrazentrifugierung sind die Lipoproteide der Sf 10-20 (26) bei Xanthoma tuberosum unabhängig von der Höhe des Serumcholesterinspiegels immer (29), bei Xanthelasma häufig vermehrt (9).

Trotz enormer Erhöhung der Serumcholesterinwerte kann es auch hier zu sogenannten "Formes frustes" kommen, d.h. es treten keine weiteren klinischen Veränderungen auf. Sie werden dann, wie bei der essentiellen Hyperlipämie, als Zufallsbefunde entdeckt. Im Gegensatz zu diesen selten auftretenden Fällen kommt es bei den meisten Patienten mit essentieller familiärer Hypercholesterinämie zu

Xanthomen.

Diese treten oft schon im jugendlichen Alter, und zwar in geschlossenen Zellverbänden des Mesenchyms auf, da dieses leicht Cholesterin aufnimmt, aber nicht mehr so schnell abgibt. Histologisch erscheinen diese, das Cholesterin enthaltenden Zellen vakuolär aufgetrieben und werden deshalb als Schaum- bzw. Xanthomzellen bezeichnet. Ansammlungen so veränderter Zellen werden als Xanthome bezeichnet. Sie sind cholesterinreich und von einem Granulomgewebe, das auch Riesenzellen enthält, umgeben. Entzündliche Reaktionen sind im Gegensatz zu den eruptiven Xanthomen bei essentieller Hyperlipämie nicht zu beobachten.

Solche Xanthome werden in erster Linie in der Haut und im intimalen bzw. subintimalen Bereich der Blutgefäße gefunden. Die Xanthome der Haut, die oft hinweisend auf die Diagnose sind, zeigen tuberösen oder planen Charakter. Sie entstehen einzeln oder in Gruppen und bilden bis linsengroße, halbkugelige, oft das Hautniveau überragende, rotgelbe, im späteren Stadium hellgelbe Knötchen von fester Konsistenz.

Prädilektionsstellen der planen Xanthome sind insbesondere die Haut der Augenlider, wo sie die sogenannten Xanthelasma bilden. Sie können aber auch sonst entweder isoliert oder gruppenförmig oder im Verband mit den tuberösen Hautxanthomen auftreten. Diese sind bevorzugt an Ellbogen, Knien, Gesäß, Handrücken, Handflächen, Interdigital-

alten, Rücken, Hals, Fersen und Ohren (39) zu finden, wobei hyperkeratotische Auflagerungen nicht selten sind. Schleimhäute werden äußerst selten befallen. Die manchmal isoliert, meist jedoch gleichzeitig mit den Hautxanthomen auftretenden Sehnenxanthome sind ebenso bezeichnend für die essentielle familiäre Hypercholesterinämie (13, 26, 39, 47, 51). Sie sind am häufigsten an den Achillessehnen und Strecksehnen der Finger, seltener an den Patellarsehnen, Tricepssehnen, Sehnen der Zehenstrecker und ganz selten an Peroneus- und Beugersehnen anzutreffen. Diese Knötchen sind gegen die Haut und die Unterlage unverschieblich und müssen wegen der mechanischen Behinderung oft chirurgisch beseitigt werden. Rezidive treten jedoch sehr häufig auf.

Als Ausdruck einer Hypercholesterinämie kann ein *Arcus corneae lipoides* auftreten und weist zeitweise, wenn er bei Jugendlichen als einziges Symptom sichtbar wird, ebenfalls auf eine derartige Stoffwechselstörung hin.

Von hervorragender und zugleich prognostisch wichtigster Bedeutung sind die xanthomatösen Veränderungen im Gefäßintimabereich bei erhöhtem Plasmacholesterin. Diese Veränderungen an den Gefäßen, auch Atherome genannt, sind genetischen Ursprungs aufgrund primärer Cholesterinstoffwechselstörung (39, 46) und umfassen eine xanthomatöse Strukturumwandlung von Intima und Subintima. Dabei werden im Frühstadium Lipoidsubstanzen intracellulär gespeichert, und erst später kommt es zur teilweisen Degeneration und zur Interzellulären Ablagerung von Lipoiden, insbesondere von Cholesterin und Cholesterinestern. Solche Prozesse spielen sich bevorzugt an kleineren und mittleren Arterien ab und führen damit zu Lichtungseinengungen. Dadurch bedingte Ernährungsstörungen lassen es in diesem Bereich zu Geschwürsbildungen kommen, die wiederum zur Entstehung von Thrombosen Anlaß geben. Im Verein mit diesen lokalen Gefäßveränderungen kommt den Prädispositionsstellen eine besondere Bedeutung zu. Diese liegen in erster Linie an den Koronarien, seltener im Bereich des Aortenbogens und des Endocards mit seinen Herzklappen. Die Mitbeteiligung peripherer Arterien wurde noch seltener gefunden.

Der bevorzugte Befall der Koronarien führt sehr häufig zu pectanginösen Beschwerden und zum Koronarinfarkt (11, 33, 49 u.a.), der sich besonders bei Jugendlichen mit extrem hohen Serumcholesterinwerten schon im frühesten Alter einstellen kann. Da bei der Entstehung der intimalen Schaumzellpolster in erster Linie bradytrophe Gewebe oder auch schon vorher geschädigte Bezirke befallen werden, finden sich solche Veränderungen auch am Endocard, an den Herzklappen und an atheromatös veränderten großen Gefäßen und Koronarien. Hier sind besonders vorangegangene rheumatische, bzw. rheumatoide Erkrankungen zu beachten.

Die Mitbeteiligung des Endocards, der Herzklappen und der Korona-

rien verschlechtern die Prognose erheblich, selbst wenn sonst keine Xanthome an Haut oder Sehnen feststellbar sind. Todesursache ist dann häufig, auch bereits im Kindesalter, ein Myocardinfarkt oder ein Herzversagen.

Ein Fundus hyperlipemicus ist bei der essentiellen Hypercholesterinämie noch nie beschrieben worden (39), wie er ja bei der essentiellen Hyperlipämie in spezifischer Weise ab einer Grenzkonzentration der Neutralfette von 2,5 - 3,0 g% vorkommen soll.

Therapie: Cholesterinarme Ernährung zeigt wenig Erfolg, da der Plasmacholesterinspiegel durch den Cholesteringehalt der Nahrung nur in ganz geringem Maße zu beeinflussen ist.

Besonders erfolgreich ist die Einschränkung der gesamten Fettzufuhr, die weniger als 30 g pro Tag betragen sollte, wenn sie mit einer mehrfach ungesättigten Fettsäuregabe kombiniert wird. Unter diesen Maßnahmen nimmt der Cholesterinspiegel erheblich ab, allerdings selten bis zum Normalwert. Therapieversuche werden heute noch angestellt mit Nikotinsäure, die, täglich verabreicht, dieselbe Wirkung hat, weiter mit Priparanol, das die Cholesterinbiosynthese hemmen soll. Thyroxine sind wegen der Grundumsatzsteigerung und der dadurch bedingten Mehrbelastung bei den häufig coronargefährdeten Patienten nicht angezeigt. Oestrogene wirken erst bei so hohen Dosen, daß es zur Feminisierung kommt.

So wie die Therapie bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von essentieller Hyperlipämie und diabetesbedingter oder anderen symptomatischen Hyperlipämien herangezogen werden kann, ist sie auch bei der Beurteilung von essentieller Hyperlipämie und essentieller Hypercholesterinämie von Bedeutung. Es läßt sich die essentielle Hyperlipämie in vielen Fällen schon allein durch die Einschränkung der Fettzufuhr mit der Nahrung günstig beeinflussen, während dies bei der essentiellen Hypercholesterinämie nur wenig Erfolg zeigt. Hier ist aber die gleichzeitige Reduzierung des calorischen Werts der Nahrung erfolgreicher, insbesondere dann, wenn die noch verbleibende, zuzuführende Fettmenge in Form von Pflanzenölen oder ungehärteten Fischfetten gegeben wird, die sich durch ihren Reichtum an ungesättigten Fettsäuren auszeichnen. Grundsätzlich läßt sich die essentielle Hyperlipämie besser beeinflussen als die essentielle Hypercholesterinämie, wobei besonders bei Jugendlichen das Serumcholesterin häufig ein sehr stabiles Verhalten zeigt. Auch die übrigen Symptome der essentiellen Hyperlipämie sprechen eher auf diätetische Maßnahmen an als die der essentiellen Hypercholesterinämie.

So zeigen die zum ersten Krankheitsbild gehörenden Symptome eine direkte Abhängigkeit von der Höhe des Neutralfettgehaltes im Serum. Sinkt dieser ab, dann verschwinden die eruptiven Xanthome, die Oberbauchkrisen bleiben aus, eine Leber-Milzvergrößerung nimmt ab und der Fundus hyperlipemicus geht völlig zurück. Dagegen sind die bei der

essentiellen Hypercholesterinämie im Vordergrund stehenden xanthomatösen Veränderungen an Haut, Sehnen und Gefäßen kaum zu beeinflussen, doch läßt sich, sofern eine Senkung der Serumcholesterinwerte erzielt werden kann, die Progredienz dieser Gewebsreaktionen und ihrer Folgen aufhalten. Je länger und früher das Blutcholesterin vermehrt ist, umso ausgeprägter sind die dadurch verursachten pathologischen Veränderungen an den Geweben. Auch in der unterschiedlichen Beeinflussung der beiden Krankheitsbilder durch Depot-Heparinoide liegt eine Möglichkeit zur differentialdiagnostischen Abgrenzung.

Während die essentielle Hypercholesterinämie nicht anspricht, können bei der essentiellen Hyperlipämie in den allermeisten Fällen unter langfristiger Therapie mit Heparinoiden dieselben Ergebnisse erzielt werden wie dies oben für die diätetischen Maßnahmen beschrieben wurde.

Wird das Medikament jedoch abgesetzt, dann pflegt der Serumlipoidspiegel schnell wieder anzusteigen, und auch die übrigen Symptome stellen sich erneut ein (38). Es sei jedoch erwähnt, daß die Neutralfette bei essentieller Hyperlipämie im Einzelfalle ohne therapeutische Maßnahmen erheblich schwanken können (42).

Verschiedentlich wurde aber auch festgestellt, daß selbst Fälle von sicherer essentieller Hyperlipämie nicht auf Heparin ansprechen, was SCHETTLER (22, 39) zu der Annahme veranlaßte, daß unter das Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie nosologisch verschiedene Störungen einzureihen sind. Auch die unterschiedliche Reaktion derartiger Fälle auf ACTH-Therapie könnte für diese Anschauung sprechen.

Differentialdiagnostisch müssen neben den PRIMÄREN oder ESSENTIELLEN LIPOIDVERMEHRUNGEN im Serum noch die SEKUNDÄREN oder SYMPTOMATISCHEN HYPERLIPOIDÄMIEN in Betracht gezogen werden. Sie lassen sich durch eine genaue Anamnese mit Familienanamnese und bei Verdacht auf eine Organ- oder Hormonstörung durch den Untersuchungsbefund voneinander unterscheiden.

In Anlehnung an SCHETTLER (36) sei folgende Einteilung vorgenommen, die den jeweils am bedeutsamsten vermehrten Serumfettanteil in den Vordergrund stellt und drei Gruppen unterscheidet:

- I. Krankheiten mit vorwiegender Hypercholesterinämie
- II. Krankheiten mit vorwiegender Hyperphosphatidämie
- III. Krankheiten mit vorwiegender Hyperlipämie (Neutralfettvermehrung).

Zur ersten Gruppe gehören

die essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie und die hypothyreotisch bedingte symptomatische Hypercholesterinämie.

In die zweite Gruppe sind die

primäre, biliäre xanthomatöse Lebercirrhose und der chronische Verschußikterus einzureihen.

Die dritte Gruppe beinhaltet

die essentielle xanthomatöse Hyperlipämie bei Erwachsenen und Kindern und die symptomatischen Hyperlipämien bei Diabetes mellitus, bei Pankreatitis Hämochromatose Nephrosen Glykogenosen,

Obgleich allen Krankheiten dieser drei Gruppen die Hyperlipoidämie gemeinsam ist, lassen sich die zwei hier besonders interessierenden, genetisch bedingten Stoffwechselstörungen, die essentielle Hyperlipämie und die familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie unschwer von den übrigen differenzieren, da die symptomatisch bedingten Hyperlipämieformen meist zusätzlich die spezifischen Kennzeichen der Grundkrankheit zeigen.

So liegt beim Myxödem meist ein besonderer klinischer Befund des daran Erkrankten vor. Die gleichzeitig auftretende Hyperlipämie läßt sich durch eine Thyroxintherapie beeinflussen.

Die primäre xanthomatöse biliäre Lebercirrhose zeigt ein optisch klares Serum, welches aber stark ikterisch ist. Die Phospholipide sind besonders stark vermehrt (47).

Beim chronischen Verschlaußikterus treten die hier meist vorliegenden klinischen Symptome besonders signifikant in Erscheinung. Dies gilt ebenso für die Hyperlipämie bei Nephrose und bei Diabetes.

Bei Glykogenosen findet sich wohl eine Leber-, nie aber eine Milzvergrößerung, eine Kombination, die bei der hepatosplenomegalen, familiären Hyperlipämie häufig gefunden wird; außerdem besteht Glucosurie bei konstant erniedrigtem Blutzucker.

Eine Pankreatitis kann, wenn gleichzeitig Xanthome bestehen, schwer von der familiären essentiellen Hyperlipämie abgrenzbar sein. Doch spricht die erste Form, wie bereits erwähnt, auf Insulin an, während dies bei der essentiellen Hyperlipämie und deren Xanthomen keine Beeinflussung im Sinne einer Fettsenkung und Rückbildung der Xanthome bewirkt.

Hyperlipämische Seren kommen außerdem noch bei Hypophysen- und Nebennieren-Insuffizienz vor.

Schließlich sei noch auf die Schwangerschafts- und Hungerlipämie hingewiesen. Die alimentäre isolierte Hyperlipämie ist nie mit einer Hypercholesterinämie kombiniert und wird notfalls durch eine 24-stündige fettfreie Ernährung ausgeschlossen. Ist dann eine Klärung des vorher trüben Serums festzustellen, so handelt es sich wahrscheinlich um eine persistierende Lipämie (53).

Eine längere Verweildauer der Lipide im Serum wird oft im hö-

heren Alter festgestellt und kann nicht als genetisch bedingte Störung angesehen werden. Hier kann zur Differenzierung eine zwei- bis dreitägige fettfreie Ernährung und eine genaue Familienuntersuchung notwendig werden.

Um einen Einblick in die Problematik der Diagnose der beschriebenen Krankheiten zu geben, sollen nun vier von uns beobachtete Fälle angeführt und anschließend unter Berücksichtigung neuester Erkenntnisse diskutiert werden. Wie bei fast allen Krankheiten finden wir auch hier nicht das klassische Vollbild der Erkrankung; die Symptomatik stellt sich vielmehr in einer so abgeschwächten Form dar, daß die Frage nach der richtigen diagnostischen Beurteilung anschließend zu diskutieren berechtigt erscheint.

1. FALL: Irene H., 39 Jahre.

Familienanamnese: unauffällig

Eigenanamnese: Seit 1958 Herzbeschwerden, besonders nachts auftretende Herzbeklemmung. Sonstiges Allgemeinbefinden normal.

Untersuchungsbefund:

Puls 80, RR 140/90

Kein Exanthem

Kopf, Mund, Hals o.B.

Abdomen: o.B., keine Leber- und Milzvergrößerung, periphere Durchblutung und Reflexe normal. Herz erscheint in der Thoraxdurchleuchtung etwas linksbetont.

1959 wurden bei einer stationären Behandlung gelegentliche Tachycardien von 120/Min. beobachtet. Außerdem bestand eine Leucocytose von 11400 mit Linksverschiebung BSG 2/35 mm u. W. Es bestanden subfebrile Temperaturen.

1961 erneute stationäre Aufnahme wegen Appetitlosigkeit mit täglichem Erbrechen und Schlafstörung. Die Patientin hatte in den vergangenen 12 Monaten 13 kg abgenommen. Vor 1/2 Jahr Beginn des Klimakteriums. Der Untersuchungsbefund ergab eine systolische Unreinheit über dem Erb'schen Punkt und eine Tachycardie. Milz und Leber schienen geringgradig vergrößert. Untersuchungen am Verdauungsapparat ergaben keine pathologischen Befunde und sonstige zur Differentialdiagnose verwertbare Ergebnisse.

Laborbefunde 21.4.61:

	Ges.Fette mg%	Ges.Chol. mg %	Freies Chol. mg %	Ester Chol. mg %
Serum lipämisch:	3360	664,6	327,0	337,5

Nach drei Wochen hatten sich diese Werte ohne Therapie wieder der Norm genähert. Die Papierelektrophorese zeigte eine Erhöhung von α^2 -Globulin auf 11,0 von β -Globulin auf 14,0. Die Traubenzucker-doppelbelastungskurve nach Staub-Traugott verlief pathologisch im Sinne eines latenten Diabetes mellitus.

Der Grundumsatz war um 43 % erhöht.
Sonstige Laborbefunde waren normal.

1962 traten dieselben Beschwerden auf wie ein Jahr zuvor. Eine Lipoid-Kontrolluntersuchung ergab folgende Werte:

Wiederholt vorgenommene Untersuchungen der Blutfette ergaben:

	<u>19.7.62</u>	<u>21.8.62</u>	<u>4.10.62</u>	<u>12.12.62</u>	<u>31.1.63</u>	<u>6.12.63</u>
Ges.Fette	1840	1170	861	1014	1044	918
Ges.Chol.	245	278	148	246	298	220
Freies Ch.	102	95	55	73	96	67
Ester-Ch.	143	183	93	173	202	153
Lip.Phosphor.			13,0	23,7	18,2	8,9
Phosphat. Ges.			325	592	454	223
Ges.Fetts.			635	626	637	645
Neutr.Fette			385	158	225	402

Die Werte bedeuten mg pro Hundert ccm.

Auf Grund der persistierenden Lipidämie wurde ab 19.7.62 Depot-Thrombocid 3x wöchentlich 300 mg i.m. und nach der Senkung der Gesamtlipoide auf 861 mg % nur noch alle zwei Wochen 300 mg i.m. verabreicht.

Die wiederholt vorgenommenen Kontrolluntersuchungen ergaben danach die obigen Werte, welche als hochnormal anzusehen sind.

2. FALL: Kornelius K., 61 Jahre.

Familienanamnese: Vater mit 67 Jahren an Cerebralsklerose, Mutter mit 71 Jahren an Bronchitis und Herzinsuffizienz, ein Bruder mit 70 Jahren ebenfalls an Herzinsuffizienz gestorben. Ein Bruder im Alter von 43 Jahren vermutlich an Magencarcinom gestorben.

Eigenanamnese: Der Patient war bis vor 4 Jahren nie ernstlich krank gewesen.

1959 traten zum erstenmal Zeichen von cerebralen Durchblutungsstörungen auf mit Schwindel, Tachycardien, Übelkeit und Hypertonie, jedoch keine Lähmung.

1961 kamen Durchblutungsstörungen an den Beinen hinzu mit Claudicatio intermittens.

Untersuchungsbefund:

Keine Xanthome

Puls 72 regelmäßig

RR 190/110

Thorax: Lungenemphysem.

Abdomen: Keine path. Resistenzen, Milz und Leber nicht vergrößert.

Untere Extremitäten: blass, kühl, Art. dorsalis pedis beiderseits nicht zu tasten, ebenso die Art. tibialis.

EKG: Keine path. Veränderungen feststellbar.

Das Extremitätenoszillogramm zeigte deutlich die verminderte Durchblutung an den unteren Extremitäten.

Augenhintergrund: Beiderseits in allen Teilen o.B.

Auch die Gefäße zeigten keine Veränderungen.

Außer den sichtbaren Folgen der obliterierenden Arteriosklerose an den unteren Extremitäten mit intermittierendem Hinken, der Cerebralsklerose und einer röntgenologisch nachgewiesenen Aortensklerose, waren keine weiteren spezifischen Befunde festzustellen. Die Laborbefunde zeigten normale Blutwerte, bis auf die Serumlipide.

Sie betrugen bei wiederholt vorgenommenen Untersuchungen:

	<u>6.12.62</u>	<u>3.1.63</u>	<u>23.1.63</u>	<u>9.1.64</u>	<u>2.4.64</u>
Ges. Lip.	1533	1253	1252	1631	1708
Ges. Chol.	352	297	264	329	391
Freies Ch.	152	92	102	129	133
Ester-Chol.	227	205	162	200	258
Lip. Phosphor.	19,6	19,6	16,5	21,6	14,6
Phosphat. Ges.	490	475	412	540	365
Ges. Fetts.	1064	842	889	1172	1229
Neutr. Fette	613	417	532	712	825

Eine am 9.1.64 durchgeführte Lipoidkontrolluntersuchung ergab erneut ein lipämisches Serum. Die Elektrophorese zeigte

für α^2 Globulin 13 %
und für β Globulin 17 %,

also geringfügig erhöhte Werte.

Am 2.4.64 zeigten dieselben Werte

für α^2 Globulin 10,0 %
für β Globulin 17,0 %.

Die α^1 Globuline waren zu keinem Zeitpunkt vermehrt.

Der Patient bekam fettarme Kost und wurde in dieser Zeit mit gefäßdilatierenden Mitteln und 2 x wöchentlich Depot-Thrombocid behandelt. Diese Behandlung wurde laufend weitergeführt.

3. FALL: Es handelt sich um den Patienten Anton K., der lange Zeit gemeinsam von uns und auch von Prof. SCHETTLER (39) beobachtet wurde. Er wird bis heute noch regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen.

Er ist am 19.1.06 geboren.

Familienanamnese: Eine Sippenuntersuchung wurde 1961 von MÜLLER-KLUGE (30) durchgeführt. Dabei umfaßte der Stammbaum 27 Mitglieder, von denen 15 noch lebten, 12 davon konnten untersucht werden. Über zwei Mitglieder wurde von SCHETTLER (22, 39) berichtet. Von den noch lebenden Mitgliedern der F¹-Generation zeigten 3 das Vollbild der essentiellen Hyperlipämie und ein Mitglied unsicher erhöhte Lipidwerte.

Eigenanamnese und Krankheitsverlauf bis Juni 1961: Als Kind Rachitis, 1925 Appendektomie. Seit 1930 langsam fortschreitende Exostosenbildung an den Tibiaköpfen und teilweise auch an der Tibia selbst. Seit 1943 Herzbeschwerden, die bis heute bestehen blieben. 1945 traten erstmals gelbliche Knoten an Ellbogen, Gesäß, Händen, Knien und Ohren auf, die sich langsam ausbreiteten. 1947 eine geringe Gelbsucht, die von kolikartigen Schmerzen im Oberbauch begleitet wurde. Die Koliken stellten sich auch in der Folgezeit immer wieder einmal ein, besonders nach Diätfehlern.

1949 wurde in der Hautklinik der Universität Tübingen die Diagnose "essentielle Hyperlipämie" gestellt. In der Folgezeit war er in Ulm, Marburg und ab 1957 bei Prof. SCHETTLER in Stuttgart in dauernder Behandlung. Er wurde mit ACTH und mit Heparin behandelt.

Es trat jeweils eine Besserung der path. Veränderungen im Serum, der Haut und auch ein Nachlassen der früher häufig aufgetretenen Oberbauchkoliken ein. Von Prof. SCHETTLER wurde er u.a. mit Lipostabil, Heparin und Liquemin-Thrombocid behandelt. Eine durchgreifende Besserung der Hyperlipämie und der Xanthome konnte, wie von SCHETTLER (36) berichtet wurde, nur durch konsequente Therapie mit Heparin und Heparinoiden erreicht werden, da diätetische Maßnahmen in diesem Fall aus beruflichen Gründen nicht durchführbar waren. Bei dieser über Jahre konstant durchgeführten Therapie konnten alle Symptome (Neutralfettvermehrung, Xanthome, pectanginöse Beschwerden, Oberbauchkoliken) hin angehalten werden. Auch die EKG-Veränderung, es war ein WPW-Syndrom gefunden worden, zeigte die Tendenz zur völligen Rückbildung. Die Neutralfette gingen in diesem Zeitraum bis zur Norm zurück, stiegen aber bei längerem Absetzen der Therapie wieder pathologisch an.

Im Juni 1961 kam der Patient erneut bei uns in stationäre Behandlung. Bei der Aufnahme klagte er über zunehmende Herzbeschwerden, verbunden mit Angstgefühl und Unruhe.

Beim Aufnahmebefund zeigten sich Xanthome in den Ohrmuscheln und an den Ellbogen, teilweise Verschorfungen der Haut. Im Bereich der

Tibiaköpfe multiple knöcherne Exostosen. Die Leber war etwa 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. In der Herzfernaufnahme zeigte sich ein linkskräftiges Herz, dessen Größe an der obersten Grenze der Norm lag. Im EKG stellte sich wieder ein WPW-Syndrom heraus. Die Lipidwerte lagen trotz dauernder Einnahme von Tabletten "gegen die Hyperlipämie" über der Norm.

Vor die von uns ermittelten Werte seien noch zwei Werte gestellt, die sich bei einer stationären Behandlung des Patienten in Stuttgart im Jahre 1958 ergeben hatten. Es waren die Neutralfette auf 560 mg% und die Gesamt-Lipoide auf 1446 mg% vermehrt. Xanthome fanden sich damals am linken Ohr, an der Beugeseite beider Hände, an beiden Ellbogen, am Gesäß, an den Knien und Fersen.

	<u>7.7.61</u>	<u>14.11.61</u>	<u>12.4.62</u>	<u>15.3.63</u>
Ges. Lip.	1280	-	1396	580
Ges. Chol.	422,3	253	518	255
Freies Chol.	146,5	-	156	99
Ester-Chol.	275,8	-	362	156
Lip. Phosphor.	-	290	405	147
Phosphat. Ges.	-	-	16,2	5,9
Ges. Fetts.	-	592	790	290
Neutr. Fette	-	289	212	88

Während des ganzen Zeitraumes wurde der Patient mit Depot-Thrombocid behandelt.

4. FALL: Irmhilde S., 32 Jahre.

Familienanamnese: Der Vater starb mit 58 Jahren an einem Karzinom am Mageneingang.

Die 70jährige Mutter leidet seit einem Jahr an Diabetes mellitus. Drei Geschwister sind gesund.

Eigenanamnese: Als Kind hatte die Patientin Masern und litt außerdem unter häufigen Mittelohreiterungen. Mit 12 Jahren wurde eine Adenotomie durchgeführt. Im Alter von 13 Jahren Halsdrüsenentzündung. Bemerkenswert ist das Auftreten von unklaren Abdominalschmerzen, die von einer Auftreibung des Leibes begleitet wurden und erstmals im Alter von 15 Jahren auftraten. Zu erwähnen ist außerdem eine einseitige Pneumonie mit 16 Jahren und eine wegen häufiger Angina im Alter von 22 Jahren durchgeführte Tonsillektomie. Mit 27 Jahren war die Patientin wegen eines Nervenzusammenbruchs in Behandlung. Ein halbes Jahr darauf traten erstmals Kreislaufstörungen, sowie Herzbeschwerden und Inter-costalneuritis auf. Im Anschluß daran litt sie unter anhaltenden Schmerzen über dem oberen Sternum.

Die stationäre Aufnahme erfolgte am 15.5.1964 wegen wiederholtem Druck- und Völlegefühl im Abdomen. Außerdem hatte sie stark an Gewicht zugenommen. Die Schmerzen über dem Sternum bestanden ebenfalls noch.

Untersuchungsbefund: Adipöse Patientin, jedoch keine Ödeme. Ikterus oder Zynose waren ebenfalls nicht festzustellen. Links vom Sternum im 3. ICR gab die Patientin einen ausgeprägten Druckschmerz an.

Die Herzaktionen waren regelmäßig mit einer Frequenz von 72/Min. Die Töne waren rein, die Herzgrenzen nicht pathologisch verändert. Der Blutdruck ergab die Werte von 155/110 mm Hg.

Im Abdomen waren durch die sehr adipösen Bauchdecken keine pathologischen Resistenzen tastbar. Milz und Leber waren nicht vergrößert, doch gab die Patientin heftigen Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen an, sowie in der Gegend des Mac Burney'schen Punkts und im Unterleib. Die Nierenlager waren beiderseits frei.

Eine durchgeführte Cholezystographie erbrachte keinen Anhalt für Gallensteine.

Auf einer Beckenübersichtsaufnahme zeigten sich an den lateralen Pfannendächern beider Hüftgelenke leichte Randwulstbildungen. Außerdem war der linke Gelenkspalt gegenüber rechts verschmälert. Es muß daraus auf eine leichte Coxarthrosis geschlossen werden.

Laborbefunde: Ambulant wurden auf Grund der starken Serumtrübung die Fettfraktionen untersucht, die folgende Werte zeigten:

Ges. Lipide	2986 mg%	Lip. Phosph.	21,5 mg%
Ges. Chol.	361 mg%	Phosph. Ges.	538 mg%
Freies Chol.	169 mg%	Fetts.gesamtverest.	2496 mg%
Ester Chol.	192 mg%	Neutralfett	2043 mg%

Die im Anschluß an die stationäre Aufnahme durchgeführten und in regelmäßigen Abständen wiederholten Serumuntersuchungen zeigten für die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eine Beschleunigung von 18/40 nach ein, bzw. zwei Stunden. Nach weiteren zwei Wochen und auch nach sechs, acht und zehn Wochen stiegen diese Werte eher noch an und zwar auf 18/41, 20/31, 28/45 und 39/68.

Die Blutzuckerbelastungskurve nach Staub-Traugott ergab zu keinem Zeitpunkt einen pathologischen Hinweis.

Die Blutungszeit und die Gerinnungszeit waren ebenfalls nie außer der Norm gefunden worden. Dasselbe gilt auch für die Untersuchung der Werte für Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin.

Die Papier-Elektrophorese erbrachte bei einem Gesamteiweiß von 8 g% 50,0 relativ-% Albumin, 4,0 relativ-% α^1 -Globulin, 9,0 relativ-% α^2 -Globulin, 15,0 relativ-% β -Globulin und 22,0 relativ-% gamma Globulin. Es lag also eine geringgradige Vermehrung der α^2 - und eine ausgeprägtere der β Globulinfraktion vor.

Am auffälligsten war jedoch das Verhalten der Serumlipide, die während des 10-wöchigen Krankenhausaufenthalts regelmäßig kontrolliert wurden. Dabei waren insbesondere die Werte der Gesamtlipide und der Neutralfette regelmäßig hochgradig erhöht, das Gesamtcholesterin war ebenfalls, aber doch wesentlich geringgradiger vermehrt, außerdem war das Serum immer stark lipämisch. Doch wurden unter der Therapie von SP 54, 2 x wö. 100 mg nie mehr die extrem hohen Anfangswerte gefunden. Gleichzeitig mit SP 54 wurde noch Lipostabil verabreicht und fettarme Diät angeordnet. Im Einzelnen wurden folgende Werte gefunden:

	<u>1.6.64</u>	<u>18.6.64</u>	<u>30.6.64</u>	<u>9.7.64</u>	<u>15.7.64</u>
Ges. Lipide	2067	1365	1831	1083	1479
Ges. Chol.	272	199	279	161	180
Freies Chol.	114	58	113	77	62
Ester Chol.	158	141	166	84	118
Lipoid Phosph.	15,8	11,7	14,7	13,1	12,4
Ges. Phosphat.	39,5	292	367	327	310
Fetts.ges.verest.	1700	1096	1464	844	1225
Neutralfett	1355	822	1131	594	959

Bemerkenswert ist noch das Untersuchungsergebnis aus einer Leberpunktion. Hierbei stellte sich eine starke großtropfige Leberparenchymverfettung (sogenannte Fettleber) mit begleitender interstitieller Entzündung heraus.

Während die klassische Einteilung der Plasma-Lipoidosen in eine essentielle Hyperlipämie und eine idiopathische, familiäre Hypercholesterinämie nach THANNHAUSER (46) über lange Zeit als allgemeingültig angesehen wurde, können doch nach neuester Literatur heute verschiedene Richtungen in der Klassifizierung festgestellt werden, eine Entwicklung, die auf Grund der Anhäufung des seit etwa 1932 beobachteten Krankenguts wahrscheinlich wurde.

Auf drei dieser Richtungen, denen wohl die größte Bedeutung zukommt, sei an dieser Stelle eingegangen und stellvertretend für die übrigen Autoren der einen oder anderen Klassifizierung seien die Erfahrungen und Ergebnisse der drei Autoren ZÖLLNER (53), SCHETTLER (39) und BORRIE (4) dargestellt.

Der von THANNHAUSER (46) vorgenommenen Klassifizierung steht ZÖLLNER (53) am nächsten, der ebenfalls eine strenge Trennung der essentiellen familiären Plasma-Lipoidosen in eine essentielle Hyperlipämie und essentielle Hypercholesterinämie empfiehlt.

Bei den klassischen Krankheiten macht dies, wenn der familiäre Befall und das jeweilige Vollbild oder auch nur eines der beiden Kriterien vorliegt, keine besonderen Schwierigkeiten. Anders verhält es sich aber, wenn die chemisch nachweisbaren Veränderungen das einzige Symptom sind und auch dieses sich nicht durch besonders extreme Werte auszeichnet und keine klare Differenzierung zuläßt; ja selbst dann, wenn vereinzelt schwach ausgeprägte Symptome des einen oder anderen Vollbildes hinzukommen oder diese gar kombiniert bei ein und demselben Patienten auftreten, ist eine klare Entscheidung für die eine oder andere Diagnose nicht leicht und wird in manchen Fällen, zumindest ohne längere Beobachtung des Krankheitsverlaufs, gar nicht möglich sein.

ZÖLLNER (53) fordert für die einzelnen Symptome bei der essentiellen Hyperlipämie eine extreme Erhöhung der Neutralfette im Serum, wodurch es zur kennzeichnenden dichten Trübung kommt. Für das Neutralfett gibt er dabei Werte an, die meist um mehr als das fünffache des Gesamtcholesterins erhöht sind. Cholesterin und Phosphatide im Serum seien häufig geringgradig erhöht. Auf Grund der enormen Neutralfettvermehrung zeigen die Werte für die Gesamtlipoide eine beträchtlich höhere Zunahme als dies bei der essentiellen Hypercholesterinämie der Fall ist (36). Bei der Hypercholesterinämie soll außerdem das Serum klar sein, da die Neutralfette nur gering oder auch gar nicht erhöht werden. Leitendes Merkmal ist ja die Cholesterin- und Phosphatidvermehrung, die aber nie so hohe Werte erreichen, daß sie eine ähnlich große Vermehrung der Gesamtlipoide bewirken könnten wie die essentielle Hyperlipämie.

Solche Fälle, die mit Hypercholesterinämie einhergehen, gleichzeitig aber auch eine Trübung des Serums auf Grund einer Neutralfettvermehrung bis zum fünffachen des Gesamt-Cholesterins aufweisen,

sieht er entweder als eigene Krankheit an oder betrachtet die Neutralfettvermehrung als ein Ereignis, das sich sekundär zur Hypercholesterinämie eingestellt haben könnte.

So wie sich diese dritte Erscheinungsform auf Grund der Serumveränderungen schon wie eine Kombination aus Hyperlipämie und Hypercholesterinämie ausnimmt, ist dieses Verhalten auch bei den übrigen Symptomen festzustellen. Es können hierbei die für die Hypercholesterinämie spezifischen tuberösen und planen Xanthome und Sehnenxanthome gleichzeitig mit den eruptiven Xanthomen der Hyperlipämie auftreten.

ZÖLLNER möchte auf keinen Fall solche scheinbaren Kombinationsformen der essentiellen Hyperlipämie zuordnen oder gar der Deutung zustimmen, daß es sich grundsätzlich bei allen Plasmalipoidosen um eine pathogenetisch einheitliche Lipoidstoffwechselstörung handle (26, 31). Hierfür führt er an, daß besonders bei Kindern und Jugendlichen, sowohl die typischen Symptome der essentiellen Hyperlipämie, wie eruptive Xanthome, Hepatosplenomegalie und Oberbauchkoliken gemeinsam mit den Symptomen, die für die essentielle Hypercholesterinämie charakteristisch sind, nämlich den frühen cardiovasculären Veränderungen, nie gefunden werden konnten; auch nicht solche Fälle, die neben planen-, tuberösen-, oder Sehnenxanthomen auch hyperlipämisch bedingte Oberbauchkoliken und Hepatosplenomegalie gezeigt hätten (53).

Während die Klassifizierung nach den pathogenetischen Zusammenhängen sowohl von ZÖLLNER (53) als auch von SCHETTLER (39) grundsätzlich in gleicher Weise vorgenommen wird, bestehen trotzdem unterschiedliche Auffassungen in der differentialdiagnostischen Bewertung und Zuordnung einzelner Symptome, was zur Folge hat, daß ZÖLLNER manche Fälle als "essentielle Hypercholesterinämie mit sekundärer Hyperlipämie" ansieht, die SCHETTLER u.a. (26, 27, 38, 43 u.a.), für Fälle von essentieller Hyperlipämie hält. Dies ist in erster Linie auf die unterschiedliche Beurteilung der cardiovasculären Veränderungen zurückzuführen.

So lehnt ZÖLLNER (51, 53), wie auch THANNHAUSER (2, 18, 46, 47 u.a.), eine frühe Manifestation xanthomatöser Veränderungen im Herz-Gefäßbereich für die essentielle Hyperlipämie grundsätzlich ab. SCHETTLER (39) hingegen führt an, daß ein solches Ereignis in zunehmenden Maße in der Literatur mitgeteilt wurde (1, 26, 27, 32, 35, 41, 43, 48). Auch seine eigenen Beobachtungen weisen auf das Zusammenreffen von essentieller Hyperlipämie und Reaktionen am Herzendothel und an der Gefäßintima hin. So fand er bei 54 von 60 Patienten mit den Symptomen der essentiellen Hyperlipämie auch Erscheinungen arteriosklerotischer Mangeldurchblutung, obwohl nur 4 davon älter als 60 Jahre waren.

Dennoch schränkt er ein, daß "bei Kindern und Jugendlichen mit essentieller Hyperlipämie, arteriosklerotische Durchblutungsstörungen jedenfalls, wenn überhaupt vorhanden, doch wesentlich seltener als bei

xanthomatöser Hypercholesterinämie" (39) seien. Bei essentieller Hypercholesterinämie sind diese Veränderungen ja ein allgemein anerkanntes Kriterium und können schon in frühestem Alter zu den Krankheitserscheinungen führen, die bei der gewöhnlichen Arteriosklerose meist erst im höherem Alter angetroffen werden.

Diese unterschiedliche Einordnung von Kranken mit erhöhten Blutfettwerten und Erscheinungen von Mangeldurchblutung führt insbesondere dann zu verschiedener Einordnung und kasuistischer Beurteilung, wenn die Serumbefunde nicht die ganz typischen extremen Veränderungen der Lipoid-Serumfraktionen aufweisen und andere, entweder die essentielle Hyperlipämie oder die essentielle Hypercholesterinämie charakterisierende Symptome fehlen.

Aber auch in jenen Fällen, bei denen sich sowohl Symptome der essentiellen Hyperlipämie als auch der essentiellen Hypercholesterinämie bei ein und demselben Patienten finden, wie sie bereits oben unter ZÖLLNER (53) erwähnt wurden, kann noch keine einheitliche Klassifizierung beobachtet werden. Hierbei handelt es sich weniger um eine Differenz in der Zuordnung eines Symptoms zu der essentiellen Hyperlipämie oder der essentiellen Hypercholesterinämie, sondern um eine Frage der pathogenetischen Zusammenhänge.

Hierzu berichtete BORRIE (4) über 2 Fälle, er nennt sie "mixed cases", bei denen jeweils bei demselben Patienten die Symptomatik beider, bislang getrennten Krankheitsbilder vertreten war.

Im 1. Fall fand er die Ges.-Lipoide auf 2979 mg% erhöht, dabei betrugen die Werte für das Ges.-Chol. 972 mg%, Ges.-Phosphatide 750 mg%, die Neutralfette 969 mg%. Klinisch zeigten sich gleichzeitig eruptive Xanthome, die etwa zu gleichen Teilen aus Neutralfetten und Cholesterin bestanden und tuberöse Xanthome mit Neutralfetteinlagerung. Weiterhin fanden sich plane Xanthelasmen. Primär bestanden dabei tuberöse Xanthome an den Ellbogen, zu denen sich später die eruptiven Xanthome insbesondere im Gesäßbereich und eine milchige Trübung des Serums hinzugesellten.

Ein zweiter Fall, über den er berichtete, zeigte ähnliche Verhältnisse. Die Serumwerte lagen hier für Ges.-Lipoide bei 3400 mg%, für Ges.-Chol. bei 400 mg%, Phosphor-Lipoide 520 mg% und die Neutralfette waren auf 2360 mg% erhöht.

Die Papierelektrophorese ergab für beide Fälle ein Spektrum von hyperlipämischen Typ, d.h. eine Erhöhung der α -Lipoproteide und der β -Lipoproteide mit einer enormen Erhöhung der Fraktion, in der die Chylomikronen wandern. Diese Erhöhung resultiert in erster Linie aus der Neutralfettvermehrung. Außerdem konnte er bei diesen, von ihm als "mixed cases" bezeichneten Fällen, in den eruptiven Xanthomen sowohl einen hohen Neutralfett- als auch einen hohen Cholesteringehalt feststellen. Andererseits fand er in tuberösen Xanthomen überwiegend Neutralfett. Ja sogar bei Fällen, die man zur klassischen Form der

essentiellen Hypercholesterinämie rechnen darf, bei denen aber auch die Neutralfette mehr oder weniger stark vermehrt waren, konnte er in tuberösen Xanthomen ebenfalls hohe Neutralfettwerte feststellen. Dies steht ebenfalls im Gegensatz zu der Erfahrung, daß bei eruptiven Xanthomen immer der Neutralfettgehalt überwiegt, während bei den plan- bzw. tuberösen Xanthomen der essentiellen Hypercholesterinämie immer der Cholesteringehalt überwiegen soll.

Diese Befunde veranlaßten ihn zu der Annahme, daß es sich bei diesen Kombinationsformen um eine dritte selbständige Stoffwechselstörung handeln könne. Dies entspräche auch der Annahme von ZÖLLNER (53), der solche Fälle entweder für eigene Krankheiten hält oder aber die Vermehrung der Neutralfette als ein sekundäres Ereignis zur Hypercholesterinämie betrachtet, etwa identisch mit der Begleithyperlipämie bei familiärer Hypercholesterinämie nach SCHETTLER (22, 39).

Von keinem dieser drei für viele angeführten Autoren wird jedoch die Ansicht geteilt, daß es sich bei beiden Krankheiten, und stellt man die Mischform als dritte Krankheit daneben, dann bei allen drei Krankheiten um eine größere, genetisch einheitliche Hyperlipoidämie handelt. ZÖLLNER (53) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß es sich um verschiedene genetische Defekte handeln müsse, die dann auch keine Misch- oder Übergangsformen bewirken können, es sei denn, durch das Zusammentreffen aller zwei bzw. drei Erbübél gleichzeitig, was sehr unwahrscheinlich erscheint. Dennoch dürfte eine enge Verwandtschaft aller drei Erscheinungsformen vorliegen, da in Sippen mit familiärer Hypercholesterinämiebelastung nicht selten auch Mitglieder mit Hyperlipämie anzutreffen sind.

Nach diesen Betrachtungen erhebt sich nun die Frage, ob die von uns beobachteten und oben beschriebenen Fälle als essentielle familiäre Plasmalipoidosen bezeichnet werden können. Falls es so sein sollte, müßten sie sich in eine der drei Klassifizierungen einreihen lassen oder es müßte zumindest festgestellt werden können, welcher Krankheit sie die einzelnen Autoren zuordnen würden.

So betrachtet, ließe sich vom 1. Fall der Irene H. sagen:

Es wurden bei ihr, wie auch bei den folgenden drei Fällen, symptomatische Hyperlipämieformen durch klinische und serologische Untersuchungen ausgeschlossen. Bei Kontrolle der Mitglieder aus derselben Sippe konnten keine weiteren Probanden mit Serumlipoidveränderungen festgestellt werden, was eine familiäre Belastung ausschließen läßt. Weitere spezifische Symptome traten während des ganzen Krankheits-

verlaufs und genauer Beobachtung nicht auf. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß seit 19.7.62 eine konstante Therapie mit dem Heparinoid Depot-Thrombocid durchgeführt wurde, wodurch die Blutlipidwerte deutlich bis auf hochnormale Werte absanken und dieser Stand auch in der Folgezeit nie erheblich überschritten wurde. Dabei zeigten sowohl die Cholesterin-Phosphatidwerte als auch die Neutralfette geringgradige Erhöhung, aber keine Fraktion zeigte die Tendenz zu extremen Abweichungen von der Norm, die für eine der Plasma-lipoidosen typisch sein könnten.

Auf Grund der vorangegangenen Betrachtungen könnte das einzige Symptom, die chemisch nachweisbare Serumveränderung höchstens auf eine sogenannte "forme fruste" hinweisen, wie sie nicht selten auch in belasteten Familien gefunden wird. Es muß jedoch unterstellt werden, daß die Werte ohne die durchgeführte Depot-Thrombocidbehandlung wahrscheinlich höher angestiegen wären, da man andernfalls nur von hochnormalen Werten sprechen könnte. Inwieweit die pectanginösen Beschwerden und das Erbrechen, verbunden mit unklaren Oberbauchsymptomen, als spezifische Ereignisse für eines der fraglichen Krankheitsbilder anzusehen sind, läßt sich schwer entscheiden. Diese Symptome waren insbesondere zu Beginn der Krankheitsbeobachtung stark ausgeprägt, was dann bei der Patientin zu starker Inappetenz und Abmagerung führte. So könnten die damals festgestellten hohen Plasmalipidwerte von 3360 mg % auch auf den absoluten Hunger zurückzuführen sein. Zu erwähnen ist noch, daß für die pectanginösen Beschwerden und Oberbauchsymptome klinisch keine organischen Veränderungen die Ursache waren, daß aber eine psychische Genese nicht auszuschließen ist, zumal zur Zeit des ersten Auftretens der Symptome das Klimakterium einsetzte.

Es läßt sich nach diesen Ausführungen schwer eine genetisch bedingte Plasma-Lipid-Stoffwechselstörung annehmen und noch schwerer eine Zuordnung zur essentiellen Hyperlipämie oder zur essentiellen Hypercholesterinämie treffen.

Bei Fall 2 handelt es sich um einen 62jährigen Mann. Auch bei ihm waren die gefundenen Serumlipidwerte nur hochnormal. Dies gilt um so mehr, wenn man das relativ hohe Alter des Patienten in Betracht zieht. So wird im Alter oft ein längeres Verweilen der Lipide im Serum festgestellt, was aber nicht als eine genetisch bedingte Störung anzusehen ist. Weiter konnte bei unserem Patienten auch keine familiäre Belastung festgestellt werden. Auch in diesem Fall kann man auf Grund der Serumbefunde nur auf ein sporadisches Ereignis schließen, das durch den Gesamt-Cholesterinwert vielleicht eher der hypercholesterinämischen Stoffwechselstörung zuzuschreiben ist. Die Neutralfette sind

zwar zwischen 417 mg% - 825 mg% erhöht gefunden worden, doch weisen derartige Werte noch nicht auf eine essentielle Hyperlipämie hin. Eher könnte eine milde Verlaufsform von der Art der "Mixed cases" erwogen werden. Doch fehlen für diese Annahme weitere spezifische Symptome. Die Erscheinungen der Mangel durchblutung könnten eventuell für Hypercholesterinämie sprechen, aber auch gewöhnlicher arteriosklerotischer Genese sein, eine Vermutung, die umso näher liegt, als bei der familiären Hypercholesterinämie nur selten die Cerebralgefäße geschädigt sind und eben diese, wie auch die Blutgefäße der unteren Extremitäten bei unserem Patienten die stärksten Symptome einer Mangel durchblutung zeigten.

Im Gegensatz zu diesen eben geschilderten zwei Fällen, die außer nur hochnormalen Serumlipoidfraktionen keine weiteren spezifischen Symptome aufwiesen, zeichnet sich der 3. Fall schon allein durch eine sehr lange und charakteristische Anamnese aus. Hier wurde im Rahmen einer Stammbaumuntersuchung, eingeleitet durch die Befunde bei unserem Patienten, eine familiäre Häufung mit Hyperlipoidämie festgestellt. Und zwar traten hier in der gleichen Sippe sowohl das Bild der essentiellen Hyperlipämie als auch der essentiellen Hypercholesterinämie auf. Sogenannte Mischformen wurden jedoch nicht gefunden. Außerdem wiesen bei unserem Patienten Anton K. die Anfangswerte der Blutlipide, die dann auch zu der Diagnose "Essentielle Hyperlipämie" führten, eine enorme Höhe auf. Dabei fielen besonders die Werte für die Gesamtlipide und die Neutralfette auf, während die Cholesterin- und Lipoidphosphatide nur geringgradig erhöht waren. Außerdem gaben die bei ihm vorgefundenen Symptome, die eruptiven Xanthome, anfallsweise auftretende Oberbauchkoliken und eine Lebervergrößerung um einen Querfinger richtungsweisende Hinweise auf das vorliegende Krankheitsbild. Der Patient ist also praktisch seit 15 Jahren unter diesem Aspekt unter dauernder Kontrolle und wird auch heute noch in regelmäßigen Abständen untersucht.

Die Lipoidwerte sind zwar durch die Therapie, die in erster Linie aus einer Behandlung mit Heparinoiden, je nach Serumbefund 1 bis 3 x wöchentlich 100 mg Depot-Thrombocid bestand, fast immer auf annähernd um die Norm liegende Werte gesunken. Aus diesem Grunde konnten bei den laufend durchgeführten Kontrolluntersuchungen nie mehr die extrem hohen Werte wie sie zu Beginn der Erkrankung festgestellt wurden, erreicht werden.

Die ersten Symptome für essentielle Hyperlipämie traten bei dem Patienten im Alter von 36 Jahren auf. Damals schossen vereinzelt eruptive Xanthome am Ellbogen, Gesäß und ausgeprägt an den Handinnenflächen auf, wo sie auch für dieses Krankheitsbild charakteristisch sind.

Vier Jahre später bemerkte er zum ersten Mal für kurze Zeit auftretende Schmerzen im Oberbauch, die sich in der Folgezeit häufig wiederholten. Bei Nichteinhalten der vorgeschriebenen Therapie stellten sich alle bei ihm beobachteten Symptome erneut ein, wobei die angeschlossene Serumlipiduntersuchung jedesmal wieder einen Anstieg der Neutralfettwerte erbrachte. Dieses Geschehen ist auch bei den übrigen in der Literatur beschriebenen Fälle von essentieller Hyperlipämie beobachtet worden und hat zu der Annahme geführt, daß ein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Grenzkonzentration, und den übrigen Symptomen bestehe. Inzwischen hat sich aber herausgestellt, daß ein solcher konstanter Grad in der Erhöhung dieser Fraktion nicht eintreten muß. Bei unserem Patienten traten trotz dieser mehr oder weniger streng eingehaltenen Medikation vor einigen Jahren zunehmende pectanginöse Beschwerden auf. Diese Erscheinung spricht wieder für die Auffassung, die von SCHETTLER und anderen vertreten wird, daß nämlich auch die essentielle Hyperlipämie mit cardiovasculären Veränderungen einhergehen kann.

Sind die Befunde bei Fall 4 auch nicht ganz so ausgeprägt, wie bei Fall 3, so sprechen doch die sehr hohen Werte der Serumfettfraktionen eindeutig für eine Hyperlipämie.

Auf Grund der überwiegenden Vermehrung der Neutralfette kann man auch in diesem Fall auf das Vorliegen einer essentiellen Hyperlipämie schließen, wenn auch die Cholesterin- und Phosphatide jeweils geringgradig vermehrt waren. Dieses Ereignis spricht jedoch nicht gegen die Annahme einer essentiellen Hyperlipämie. Inwieweit sich die Herzbeschwerden und die Schmerzen hinter dem Sternum im Sinne einer Gefäßmitbeteiligung etwa im Coronarbereich deuten lassen, läßt sich hier nicht klar feststellen. Das EKG zeigte jedoch zu keinem Zeitpunkt für diese Annahme aufschlußreiche Veränderungen.

Eine familiäre Disposition ist in diesem Fall ebenfalls sehr wahrscheinlich, da eine einmalig bei dem Bruder der Patientin vorgenommene Kontrolluntersuchung der Serumlipide folgende über der Norm liegende Werte erbrachte:

Ges. Lip.	1435 mg %
Ges. Chol.	201 mg %
Freies Chol.	81 mg %
Ester Chol.	120 mg %
Lipoid Phosph. ges.	13,7 mg %
Phosphat. ges.	34,2 mg %
Fettsäuren ges. verest.	1152 mg %
Neutralfett	866 mg %

Andere klinische Symptome fehlten bei diesem Patienten. Auch die bei der Schwester der Patientin gefundenen Serumfettfraktionen lagen im oberen Normbereich und zwar ergaben sich für die Gesamtlipide 810 mg % und für das Gesamtcholesterin ein Wert von 261 mg %.

Die Abdominalkrisen, die bei der Patientin schon seit mehreren Jahren wiederholt auftraten, sind auf Grund des Leberbefundes wohl mit Sicherheit nicht allein auf die Hyperlipämie zurückzuführen. Da die Genese dieser Oberbauchbeschwerden bei der essentiellen Hyperlipämie noch völlig unklar ist, wäre eher noch an das sogenannte Zieve-Syndrom zu denken, das ebenfalls häufig mit passagerer Hyperlipämie bzw. Hypercholesterinämie einhergehen soll (50). Doch trat nach den Beobachtungen an 20 Patienten nach Zieve diese Krankheit immer schlagartig und nach Alkoholabusus ein. Dabei waren außer den Serumlipoidvermehrungen immer Hyperbilirubinämie mit kurzdauerndem Ikterus, wohl infolge einer ebenfalls immer vorgefundenen hämolytischen Anämie angefallen worden. Für das Zustandekommen der Hämolyse nimmt der Autor eine direkte Abhängigkeit von der Hyperlipämie an, wobei er das Vorhandensein einer pathologischen Fettsubstanz vermutet. Anatomisch zeige die Leber eine fettige Infiltration und ähnelt der cirrhotisch veränderten Leber.

Bei unserer Patientin sind jedoch sowohl übermäßiger Alkoholkonsum als auch ein Ikterus auszuschließen. Auch wurde bei ihr weder früher, noch zur Zeit der 10-wöchigen klinischen Behandlung eine ausgesprochene Anämie hämolytischer Genese gefunden. Damit dürfte dieses Syndrom differentialdiagnostisch nicht mehr in Erwägung kommen und die Diagnose einer essentiellen Hyperlipämie als gesichert angesehen werden können. Weitere, für die essentielle Hyperlipämie spezifische Symptome waren bei der Patientin nicht aufgetreten. Das kann jedoch nicht als gegen eine essentielle Hyperlipämie sprechendes Kriterium angesehen werden, weil solche Formen oft beobachtet wurden, und nach SCHETTLER (39) "selbst bei jahrelang vorhandener Hyperlipämie erheblichen Ausmaßes ausbleiben können".

ZUSAMMENFASSUNG

Es sollten im Rahmen dieser Arbeit die beiden Krankheitsbilder, die idiopathische Hyperlipämie und die essentielle familiäre hypercholesterinämische Xanthomatose aufgezeichnet und ihre Abgrenzung versucht werden.

Dabei wurde festgestellt, daß auf Grund heute noch unklarer formalgenetischer Beziehungen zwischen Krankheitsbild und einzelnen Symptomen, insbesondere dem der cardiovasculären Mitbeteiligung bei essentieller Hyperlipämie, eine uneinheitliche Klassifizierung vorgenommen wird. Dies führt in der Literatur zu verschiedener Beurteilung besonders solcher Fälle, die sich nicht durch Symptome auszeichnen, die für das eine oder das andere Vollbild spezifisch sind.

Als ursächlich für diese unterschiedlichen Auffassungen sind vor allem die noch nicht erforschten, pathogenetischen Zusammenhänge anzusehen, die diesen zwei genetisch bedingten Plasmalipoid-Stoffwechselstörungen zu Grunde liegen. Auch die Frage, ob man evtl. eine selbständige dritte Krankheit annehmen muß, kann aus demselben Grunde noch nicht endgültig entschieden werden. Es scheint aber sehr viel für eine Enzymopathie zu sprechen. Das bedeutet, daß erst weitere Beobachtungen derartig Erkrankter zur Klärung beitragen können, wobei die einzelnen Befunde durch verbesserte und differenziertere Untersuchungsmethoden eine genauere Diagnose möglich machen könnten.

NACHTRAG

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit schlug FREDRICKSON eine Einteilung der essentiellen Hyperlipoidämien vor, die in besonderem Maße das verschiedene Verhalten der Lipoproteine berücksichtigt.

Von KAHLEKE wurde dieser Vorschlag ebenfalls übernommen, wobei die essentiellen Hyperlipämien (Hypertriglyceridämien) und die familiären Hypercholesterinämien in fünf Typen differenziert werden, von denen 3 Typen (I, IV, V) der essentiellen Hypertriglyceridämie und 2 Typen (II, III) der familiären Hypercholesterinämie zugeordnet werden. Es werden zur Abgrenzung der einzelnen Typen in allererster Linie die unterschiedlichen Serumveränderungen herangezogen, hier besonders das unterschiedliche Verhalten der Serumlipoproteide und die bei jedem der 5 Typen unterschiedlichen quantitativen und qualitativen Veränderungen der einzelnen Blutlipide. — Außer diesen bei früheren Differenzierungsversuchen ebenfalls immer berücksichtigten Kennzeichen basiert die Typisierung hier in hohem Maße auf der unterschiedlichen Genese der jeweils vermehrten Blutfettfraktion. Diese wird durch diätetische Maßnahmen und nachfolgende Untersuchung der jeweils verschiedenen Reaktionseffekte der Serumlipide eruiert.

Es gibt zwei Typen der familiären Hypercholesterinämie. — Eine Hypercholesterinämie, hier bezeichnet als Typ II, ohne begleitende Hypertriglyceridämie, und einen Typ III mit begleitender Hypertriglyceridämie. Sie zeigen beide in erster Linie eine Erhöhung des Serumcholesterins, eine Erhöhung der Lipophosphatide und vor allem eine Erhöhung der β -Lipoproteide, wobei das Serum nur bei Typ III leicht getrübt sein kann durch die begleitende Hypertriglyceridämie.

Die 3 Typen der essentiellen Hypertriglyceridämien, Typ I, eine fettinduzierte, Typ IV, eine kohlenhydratinduzierte und Typ V eine fett- und kohlenhydratinduzierte Form haben gemeinsam ein trübes Plasma, dies wieder die Typen I und V mehr als Typ IV, da bei ihnen die für die Plasmatrübung verantwortlichen Triglyceride und Chylomikronen extrem hohe Werte zeigen.

Diese Erscheinungen würden aber zu einer Trennung, wie sie hier in 5 Typen erfolgte, nicht ausreichen, da sie zu unspezifisch sind und zu den genannten Differenzierungsschwierigkeiten mit beitragen. Infolge verbesserter, differenzierender Untersuchungsmethoden konnte man die nach diätetischen Maßnahmen auftretenden Veränderungen an den Serumlipoiden dahingehend auslegen, daß man bei den Hypertriglyceridämien nach der Genese der vermehrten Triglyceride 2 Formen unterscheiden kann.

Eine fettinduzierte Form (Typ I), welche in erster Linie auf exogene mit der Nahrung zugeführte langkettige Fettsäuren zurückzuführen ist und auf einer mangelhaften Klärwirkung des Heparins zu beruhen

scheint, da die Lipoproteinlipase-Aktivität nach Heparin immer unter der Norm liegt. Diätetisch kann sie entweder durch völlige Fettkarenz oder auch nur durch Verwendung kurzkettiger Fettsäuren in der Nahrung annähernd normalisiert werden, da diese direkt über den portalen Kreislauf in die Leber gelangen.

Die zweite Form (Typ IV) der essentiellen Hypertriglyceridämie, eine kohlenhydratinduzierte Form, zeichnet sich dadurch aus, daß eine abnorme endogene Liponeogenese bei Kohlenhydratzufuhr stattfindet, so daß pathogenetisch ein Defekt im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel vorliegen müßte. Dies geht auch daraus hervor, daß der Glucose- und Tolbutamidtest pathologisch ausfallen. Außerdem sind die α_2 -Lipoproteide stark vermehrt, die Chylomikronenzahl aber normal, im Gegensatz zu der fettinduzierten Form (Typ I). Diätetisch läßt sich diese kohlenhydratinduzierte Form nur durch abnorme Senkung der Kohlenhydratzufuhr und einen isokalorischen Ausgleich durch Nahrungsfett bis zur Normalisierung der Serumtriglyceride erreichen.

Eine Art Mischform der fettinduzierten Form und der kohlenhydratinduzierten Form wäre der Typ V der Hypertriglyceridämien. Er zeigt dementsprechend ein stärker getrübbes Serum als Typ IV durch verlängerte Persistenz der Chylomikronen im Serum, aber auch eine Vermehrung der α_2 -Lipoproteide.

Diätetisch ist diese Form schwieriger zu beeinflussen, da gleichzeitig die Fett- und Kohlehydratzufuhr eingeschränkt werden müssen, was jedoch auf die Dauer zu einer negativen Energiebilanz führt.

Im Gegensatz zu den essentiellen Hypertriglyceridämien zeigen die familiären Hypercholesterinämien keine Verminderung der Lipoproteinlipaseaktivität und keine Chylomikronenvermehrung. Der Typ III der Hypercholesterinämien zeigt aber zusätzlich zu den Merkmalen der Hypercholesterinämie wie oben angegeben, Zeichen des Typs IV der Hypertriglyceridämien, so daß neben einer Störung im Cholesterinstoffwechsel noch eine solche im Kohlenhydrat- und Triglyceridstoffwechsel angenommen werden könnte.

Diätetisch sind beide Formen der familiären Hypercholesterinämie kaum zu beeinflussen.

Diese Einteilung ist gewiß vorteilhaft, wenn auch die früher erwähnten Schwierigkeiten der Pathogenese damit immer noch nicht geklärt sind, wie die Frage einer eventuellen primären Störung im Eiweißstoffwechsel oder bei den familiären Hypercholesterinämien nicht die Antwort dafür geben kann, ob es sich primär um eine Cholesterin- oder eine primäre Lipophosphatidstoffwechselerkrankung handelt.

Enzymopathien, die den Kohlenhydrat-, Fett- oder Eiweißstoffwechsel betreffen und als Genopathien infolge Mutation vererbt werden könnten, müßten eventuell als die primär auslösende Ursache der als Störungen im Blutlipoidstoffwechsel in Erscheinung tretenden Hyperlipidämien in Erwägung gezogen werden.

LITERATUR

1. Adlersberg, D.: Inborn errors of lipid metabolism; Clinical, genetic and chemical aspects.
Arch. Path. 60, 481 (1955).
2. Ahrens, jr., E.H.:
In "Fat metabolism".
Johns Hopkins Press, Baltimore (1954).
3. Albrink, M.J., E.B. Man and J.P. Peters:
The Relationship of Neutral Fat to Lactescence of Serum.
J. clin. Invest. 34, 147 (1955).
4. Borrie, P.: Essential hyperlipemia and idiopathic hypercholesterolemia xanthomatosis.
Brit. M.J. 911 (1957).
5. Brehmer, W. und P. Lübbers:
Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall und diffuser Plasmawucherung im Knochenmark bei essentieller Hyperlipämie.
Virchows Arch. path. Anat. 318, 394 (1950).
6. Bürger, M. und O. Grütz:
Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut.
Arch. Dermat. u. Syph. 166, 542 (1932).
7. Chapman, F.D. und T.D. Kinney:
Hyperlipemia.
Amer. J. Dis. Child. 62, 1014 (1941).
8. Dietrich, F.: Zur Differenzierung der Lipoproteide des Serums mittels präparativer Elektrophoresemethoden.
Zschr. physiol. Chem. 302, 227 (1955).
9. Ebstein, N.N., R.H. Rosenman und J.W. Golfman:
Serum lipoproteins and cholesterol metabolism in xanthelasma.
Arch. Dermat. 65, 70 (1952).
10. Eggstein, M.: Die Bestimmung der veresterten Fettsäuren und der Nachweis von Sphingomyelin im Blut.
Bericht der 3. Int. Konf. biochem. Probl. d. Lipide, Brüssel 1956, Konink. Vlaamse Acad.

11. Fasold, A.: Studien über Vererbung von Hautkrankheiten:
Xanthom, cholesterosis cutis et mucosae.
Arch. Rassenbiol. 16, 54 (1932).
12. Fiske, C.H. and Subbarow:
The colorimetric determination of phosphorus.
J. biol. chem. 66, 375 (1925).
- 12a. Fredrickson, D.S.:
Circulation 31, 321 (1965).
13. Froehlich, A.L.: Les Xanthomathoses.
Acta med. Belg. Bruxelles 1951.
14. Gadrat, J.: L'hyperlipemia essentielle.
Paris 1958, Masson und cie.
15. Gee, D.J., J. Goldstein, G.H. Gray und J.F. Fowler:
Biosynthesis of cholesterol in familial hyper-
cholesterolaemic Xanthomatous.
Brit. Med. J. 1959, II, 341.
16. Havel, R.J., R.S. Gordon:
J. Clin. Invest. 39, (1960).
17. Heymann, W.: Internist 2, 140 (1961).
18. Hirsch u. Nailer: Arch. Path. 59, 419 (1955).
19. Hollister, L.E. und S.L. Kantner:
Gastroenterology 29, 1069 (1955).
20. Holt, L.E., F.H. Aylward and H.G. Timbres:
Idiopathic Familial lipemia Johns Hopkins Hosp.
64, 279 (1939).
21. Jobst, H. und G. Schettler:
Über die chemische Zusammensetzung der
Chylomikronen.
3. Int. Konf. biochem. Probl. d. Lipide, Brüssel
(1956).
22. Jobst, H., Huber H., und G. Schettler:
Ess. fam. Hyperlipämie bei eineiigen Zwillingen
und Kindern. 58, 710 (1963).
23. Kinsell, L.W., G.D. Michaels, G. Walker, S. Splitter:
Studies of patients with hyperglyceridämia.
Amer. J. clin. Nutr. 9, 1 (1961).
- 23a. Kahlke, W.: Differenzierung der essentiellen familiären
Hyperlipoproteinämie (Hyperlipidämien)
Dtsch. med. Wschr. 1, 1966.

24. Klatskin, G. and M. Gordon:
Relationship Between Relapsing Pancreatitis and
Essential Hyperlipemia.
Amer. J. Med. 12, 3 (1952).
25. Koszalka, M. F., und J. J. Levin:
Idiopathic hyperlipemia.
Ann. Int. Med. 33, 473 (1950).
26. Lever, W. F., P. A. Smith und N. A. Hurley:
Idiopathic hyperlipemic and primary hyper-
cholesteremic xanthomatosis.
J. Invest. Dermat. 22, 33 (1954).
27. Malmros, H., B. Swahn and E. Truedsson:
Essential Hyperlipemia.
Acta med. Scand. (Stockh.) 149, 91 (1954).
28. Matras, A.:
Hyperlipämische Xanthomatosen und ihre Be-
handlung mit Heparin.
Arch. klin. exper. Dermat. 203, 503 (1956).
29. McGinley, J., J. Jones und J. W. Gofman:
Lipoproteins and xanthomatous diseases.
J. Invest. Dermat. 19, 71 (1952).
30. Müller-Kluge, M.:
Über die essentielle familiäre Hyperlipämie und
ihre Vererbung; Med. Diss., Mainz 1962.
31. Pezold, F. H.:
Lipide und Lipoproteide.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1961).
32. Pfleger, L. und H. Tirscheck:
Xanthomatose bei idiopathischer Hyperlipämie
und Pankreatitis.
Wien. klin. Wschr. 68, 435 (1956).
33. Piper, J. and L. Orrild:
Essential familial Hypercholesterolemia and
xanthomatosis (Follow-up-Study of twelve danish
families).
Amer. J. Med. 21, 34 (1956).
34. Pulsen, H. M.:
Familiar lipaemia.
Acta med. Scand. 138, 413 (1950).
35. Prawitz, H. H.:
Die essentielle familiäre Hyperlipämie.
Med. Klin. 50, 1217 (1955).

36. Schettler, G.: "Lipidosen" in Hdb. inn. Med. 4. Aufl. Bd. VII/2, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
37. Schettler, G., M. Eggstein und F. Dietrich:
Zur papierelektrophoretischen Bestimmung der Lipoproteide.
Klin. Wschr. 34, 684 (1956).
38. Schettler, G., Eggstein M., und Jobst H.:
Die ess. Hyperlipämie.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1 (1958).
39. Schettler, G.: Arteriosklerose.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961).
40. Schoenheimer, R. and W.M. Sperry:
Mikromethod for Determination of free and Combined Cholesterol.
J. Biol. Chem. 106, 745 (1934) und 110, 655 (1935).
41. Schrade, W., G. Becker und E. Böhle:
Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipämie.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 201, 344 (1954).
42. Schulze, G.: Die ess. Lipämie und das Lipoidsyndrom.
Erg. inn. Med. (N.F.) 10, 51 (1958).
43. Soffer, A., und Murray M.:
Prolonged observations of the Cardiovascular status in essent. hyperlipemia Circulation 10, 255 (1954).
44. Sohar, E., M.C. Rosenthal and D. Adelsberg:
Circulation 14, 479 (1956).
45. Thannhauser, S.J. und Magendantz:
Ann. Int. Med. 11, 1662 (1938).
46. Thannhauser, S.J.:
Lipidoses, Diseases of the Cellular Lipid Metabolism, edited by H. A. Christian, Ed. 2, New York, Oxford Univers. Press (1950).
47. Thannhauser, S.J.:
Lipidoses. Oxford, New York 1950 u. 1955.
3. Auflage, Grune und Stratton, New York 1958.
48. Tenckmann H.: Ärztl. Wschr. 11, 423 (1956).

49. Wilkinson, G. F., E. A. Hand und M. T. Fliegelman:
Essential familial hypercholesterolemia.
Ann. Int. Med. 29, 671 (1948).
50. Zieve, L.:
Ann. Internat. Med. 48, 471 (1958).
51. Zöllner, N.:
In Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und
der Stoffwechselkrankheiten.
G. Thieme, Stuttgart 1957.
52. Zöllner, N.:
Die angeborenen hereditären Störungen im Stoff-
wechsel der Fett. Mod. Probl. d. Pädiatr.
3, 378 (1958).
53. Zöllner, N.:
In F. Linneweh erbliche Stoffwechselkrankheiten
(1962).

LEBENS LAUF

Am 1.3.1938 wurde ich, Dieter Hoffmann, in Breslau geboren. Meine Eltern, der Installateur Reinhold Hoffmann und seine Ehefrau Herta, geborene Lachmann lebten bis Herbst 1944 in Breslau. Von dort wurden wir nach Strelitz, Kreis Oels/Schlesien evakuiert. Im Januar 1945 flüchteten wir erneut und kamen im März nach Blitzenreute, Kreis Ravensburg, Württemberg, wo meine Eltern noch heute wohnen.

Dort besuchte ich die Volksschule.

Im Herbst 1948 wechselte ich auf das Neue Gymnasium in Ravensburg, wo ich am 26.2.1957 das Zeugnis der Reife erwarb. Nach einem mehrmonatigen Aufenthalt in Frankreich und einem halbjährigen technischen Praktikum nahm ich im Wintersemester 1958/59 an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf. Ich legte dort die Ergänzungsprüfung in Latein, sowie die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1961/62 studierte ich an der Freien Universität in Berlin.

Danach wechselte ich an die Universität München, wo ich neben dem Studium an meiner Dissertation zu arbeiten begann.

Hier heiratete ich am 23.12.1962 die Gehilfin im wirtschafts- und steuerberatenden Beruf Helga, geborene Haag aus Weingarten/Württemberg.

Im September 1964 wurde unsere Tochter Claudia geboren.

Am 26.1.1967 legte ich vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in München das Staatsexamen ab.

Seit 1.5.1967 bin ich beim Kreiskrankenhaus des Landkreises Krumbach/Schwaben als Medizinalassistent auf der internen Abteilung tätig.

